

DOCKET NO.: 211892US PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Hans-Ulrich PETEREIT, et al

SERIAL NUMBER: NEW U.S. PCT APPLICATION (based on PCT/EP00/12467)

FILED: HEREWITH

FOR: Injection Moulding Process for Neutral and Acid-Group-Containing (meth)acrylate Copolymers

**REQUEST FOR CONSIDERATION OF DOCUMENTS  
CITED IN INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231


Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that applicant(s) request that the Examiner consider the documents cited in the International Search Report according to MPEP §609 and so indicate by a statement in the first Office Action that the information has been considered. When the Form PCT/DO/EO/903 indicates both the search report and copies of the documents are present in the national stage file, there is no requirement for the applicant(s) to submit them (1156 O.G. 91 November 23, 1993).

Respectfully submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.

WILLIAM E. BEAUMONT  
REGISTRATION NUMBER 30,996

  
Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Attorney of Record  
Registration No. 34,423



**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 1/97)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Patent Office  
996/8-1/2004 11/05/04 4/01/04

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RÖHM GMBH & CO. KG  
Patente  
Kirschenallee  
64293 Darmstadt  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

02 August 2001 (02.08.01)

Applicant's or agent's file reference

10501954/Pat/Wiw/Bay

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP00/12467

International filing date (day/month/year)

09 December 2000 (09.12.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

RÖHM GMBH  
Kirschenallee  
64293 Darmstadt  
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

06151 18 4366

Facsimile No.

06151 18 4178

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

RÖHM GMBH & CO. KG  
Kirschenallee  
64293 Darmstadt  
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

06151 18 4366

Facsimile No.

06151 18 4178

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned  
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned  
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

09913-720 500

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
IM GEBIET DES PATENTWES

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>10501954/Pat/Wiw/Bay</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 12467</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>09/12/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>17/12/1999</b>
Anmelder <b>RÖHM GMBH</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## Feld III WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß mit den Verfahrensschritten

A) Aufschmelzen einer Mischung aus

a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das

b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält

die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

B) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird

C) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glas temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

22

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RÖHM GMBH  
Kirschenallee 17  
64293 Darmstadt  
ALLEMAGNE

17 AUG 2001

Date of mailing (day/month/year) 05 February 2001 (05.02.01)	
Applicant's or agent's file reference 10501954/Pat/Wiw/Bay	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP00/12467	International filing date (day/month/year) 09 December 2000 (09.12.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 17 December 1999 (17.12.99)
Applicant RÖHM GMBH et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
17 Dece 1999 (17.12.99)	199 61 334.6	DE	24 Janu 2001 (24.01.01)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Peggy Steunenberg

Telephone No. (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

## NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

RÖHM GMBH  
Patente  
Kirschenallee  
64293 Darmstadt  
ALLEMAGNE



Date of mailing (day/month/year) 21 June 2001 (21.06.01)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference 10501954/Pat/Wiw/Bay			
International application No. PCT/EP00/12467	International filing date (day/month/year) 09 December 2000 (09.12.00)	Priority date (day/month/year) 17 December 1999 (17.12.99)	
Applicant RÖHM GMBH et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
AU,KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CU,CZ,DK,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,  
HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,  
PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on  
21 June 2001 (21.06.01) under No. WO 01/43935

### REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

### REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---



1087

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Juni 2001 (21.06.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/43935 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: B29C (72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETEREIT, Hans-Ulrich [DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt (DE). BECKERT, Thomas [DE/DE]; Carlo-Mieren-dorff-Strasse 36, 64297 Darmstadt (DE). ASSMUS, Manfred [DE/DE]; Erbsengasse 9, 64404 Bickenbach (DE). HÖSS, Werner [DE/DE]; Hohebergstrasse 43, 63150 Heusenstamm (DE). FUCHS, Wolfgang [DE/DE]; Hauptstrasse 20, 64665 Alsbach (DE). SCHIKOWSKY, Hartmut [DE/DE]; Karlstrasse 1, 64285 Darmstadt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12467
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Dezember 2000 (09.12.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 61 334.6 17. Dezember 1999 (17.12.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RÖHM GMBH [DE/DE]; Kirschenallee, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: INJECTION MOLDING METHOD FOR NEUTRAL AND ACIDIC-GROUP CONTAINING (METH)ACRYLATE COPOLYMERS

(54) Bezeichnung: SPRITZGUSSVERFAHREN FÜR NEUTRALE UND SÄUREGRUPPENHALTIGE (METH)ACRYLAT-COPOLYMERE

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing molded bodies by injection molding that comprises the following steps: A) melting a mixture from a) a (meth)acrylate copolymer that is composed of 40 to 100 % by weight of radically polymerized C<sub>1</sub>- to C<sub>4</sub> alkyl esters of the acrylic or methacrylic acid and 0 to 60 % by weight of (meth)acrylate monomers with an anionic moiety in the alkyl group. Said (meth)acrylate copolymer contains b) 0.1 to 3 % by weight of a parting compound. Optionally, c) 0 to 50 % by weight of a desiccant, d) 0 to 30 % by weight of a softener, e) 0 to 100 % by weight of additives or adjuvants, f) 0 to 100 % by weight of a pharmaceutical agent, and g) 0 to 20 % by weight of another polymer or copolymer can be contained in the mixture. The quantities indicated of components b) to g) relate to the (meth)acrylate copolymer a) and the mixture has a content in low-boiling components with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120 °C of more than 0.5 % by weight before the mixture is molten. The inventive method further comprises the steps B) degassing the mixture in the thermoplastic state at temperatures of at least 120 °C, thereby reducing the content in low-boiling components with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120 °C to not less than 0.5 % by weight, and C) injecting the molten and degassed mixture into the mold cavity of an injection-molding tool, said mold cavity having a temperature that ranges at least 10 °C below the glass transition temperature of the (meth)acrylate copolymer. The molten mixture is then cooled and the molded body obtained is removed from the mold.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß mit den Verfahrensschritten: A) Aufschmelzen einer Mischung aus: a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält und gegebenenfalls c) 0 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels, d) 0 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers, e) 0 bis 100 Gew.-% Additive oder Hilfsstoffe, f) 0 bis 100 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs, g) 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren in der Mischung enthalten sein können, wobei sich die Mengenangaben der Komponenten b) bis g) auf das (Meth)acrylat-Copolymere a) beziehen und die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120 °C von über 0,5 Gew.-% aufweist, B) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120 °C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird, C) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glas-temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzmischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

WO 01/43935 A2



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

Spritzgussverfahren für neutrale und säuregruppenhaltige (Meth)acrylat-Copolymere

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß, die Formkörper selbst und deren Verwendung für pharmazeutische Zwecke.

Stand der Technik

US 5 644 011 betrifft darmsaftlösliche Überzugs- und Bindemittel für Arzeniformen enthaltend Copolymerisate aus 10 bis 25 Gew.-% Methacrylsäure, 40 bis 60 Gew.-% Methylacrylat und 20 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat. Die Anwendung erfolgt aus wäßriger Dispersion oder organischer Lösung.

EP 0 704 207 A2 beschreibt thermoplastische Kunststoffe für darmsaftlösliche Arzneiumhüllungen. Es handelt sich dabei um Mischpolymerisate aus 16 bis 40 Gew.-% Acryl- oder Methacrylsäure, 30 bis 80 Gew.-% Methylacrylat und 0 bis 40 Gew.-% anderen Alkylestern der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure.

Im Beispiel werden entsprechende Mischpolymerisate bei 160 °C aufgeschmolzen und nach Zugabe von 6 Gew.-% Glycerinmonostearat gemischt. Die Mischung wird gebrochen und zu einem Pulver vermahlen. Das Pulver wird in die Vorkammer eines Spritzpreßwerkzeugs gefüllt und bei 170 °C unter einem Druck von 150 bar durch eine 0,5 mm weite Öffnung in den Formhohlraum gespritzt. Nach Abkühlung erhält man blasenfreie, leicht opake, dünnwandige Arzneimittelkapseln. Besondere Maßnahmen zur Entfernung niedrig siedender Bestandteile unmittelbar vor der Spritzgußverarbeitung sind nicht offenbart.

### Aufgabe und Lösung

Es wurde als Aufgabe gesehen, ein gegenüber der EP 0 704 207 A2 weiterentwickeltes Verfahren bereitzustellen, daß es erlaubt, neutrale oder anionische (Meth)acrylat-Copolymere im Spritzgußverfahren so zu verarbeiten, daß Spritzgießwerkzeugverunreinigungen möglichst nicht auftreten und zugleich hohe Ausbeuten bruch- und schlierenfreier Formkörper mit nur geringem Ausschuß erhalten werden können. Es sollen Formkörper erhalten werden, die hohen mechanischen Anforderungen genügen, maßhaltig sind um mit anderen Formkörpern einfach gefügt werden zu können und eine glatte, geschlossene Oberfläche ohne Poren und Riefen besitzen und sich daher als Träger oder als Behältnisse für pharmazeutische Wirkstoffe z. B. als Kapseln (Steckkapseln) oder Teile eignen.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß

mit den Verfahrensschritten

#### A) Aufschmelzen einer Mischung aus

a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das

b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält

und gegebenenfalls

c) 0 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels

d) 0 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers



e) 0 bis 100 Gew.-% Additiven oder Hilfsstoffe

f) 0 bis 100 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs

g) 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren

in der Mischung enthalten sein können, wobei sich die Mengenangaben der Komponenten b) bis g) auf das (Meth)acrylat-Copolymere a) beziehen und

die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

B) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird

C) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glas temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahren sind neue spritzgegossene Formkörper erhältlich, die Anforderungen hinsichtlich hoher mechanischer Festigkeit, , maßhaltig sind um mit anderen Formkörpern einfach gefügt werden zu können und eine glatte, geschlossene Oberfläche ohne Poren und Riefen besitzen und hoher Temperaturstabilität genügen.

## Ausführung der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß gliedert sich in die Verfahrensschritte A), B) und C).

### Verfahrensschritt A) Aufschmelzen einer Mischung aus

a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das

b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält

und gegebenenfalls

c) 0 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels

d) 0 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers

e) 0 bis 100 Gew.-% Additive oder Hilfsstoffe

f) 0 bis 100 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs

g) 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren

in der Mischung enthalten sein können, wobei sich die Mengenangaben der Komponenten b) bis g) auf das (Meth)acrylat-Copolymere a) beziehen und

die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

Das Aufschmelzen des Copolymeren, das in Granulatform oder Pulverform vorliegt, erfolgt bevorzugt in einem Extruder bei einer Temperatur von 120°C bis 250 °C

#### Die Mischung

Die Mischung besteht aus den Komponenten a) und b) sowie optional c) bis g)

#### Das (Meth)acrylat-Copolymer a)

Das (Meth)acrylat-Copolymere besteht zu 40 bis 100, bevorzugt zu 45 bis 99, insbesondere zu 85 bis 95 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und kann 0 bis 60, bevorzugt 1 bis 55, insbesondere 5 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest enthalten.

C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein.

Geeignet sind z. B. neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® NE).

Weiterhin geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55).

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

Die Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden. Dies kann durch einfaches Brechen extrudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

Insbesondere bei Mischung mit weiteren Pulvern oder Flüssigkeiten kann der Einsatz von Pulvern vorteilhaft sein. Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

#### Trennmittel (Formtrennmittel) b)

Die Mischung enthält 0,1 bis 3, bevorzugt 0,2 bis 1 Gew.-% eines Trennmittels bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

Im Gegensatz zu Trockenstellmitteln haben Formtrennmittel die Eigenschaft, die Klebkraft zwischen dem Formteilen und der Werkzeugwandung, durch die das Formteil hergestellt wird, zu reduzieren. Dadurch wird es möglich, Formteile herzustellen, die nicht zerbrochen und geometrisch bei der Entformung nicht deformiert werden. Formtrennmittel sind meist teilverträglich oder unverträglich mit den Polymeren, in denen sie besonders wirksam sind. Durch die Teil- bzw Unverträglichkeit tritt beim Einspritzen der Schmelze in den Formhohlraum eine Migration in die Grenzfläche des Überganges zwischen Werkzeugwandung und Formteil auf.

Damit Formtrennmittel besonders vorteilhaft migrieren können, muss der Schmelzpunkt des Formtrennmittels 20°C bis 100°C unterhalb der Verarbeitungstemperatur des Polymeren liegen.

Beispiele für Trennmittel (Formtrennmittel) sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachs und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

#### Trockenstellmittel c)

Die Mischung kann 0 bis 50, bevorzugt 10 bis 30 Gew.-% eines Trockenstellmittels bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Trockenstellmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

#### Weichmacher d)

Die Mischung kann 0 bis 30, bevorzugt 0,5 bis 15 Gew.-% eines Weichmachers bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Der Zusatz von Weichmacher bewirkt eine geringere Sprödigkeit der Formkörper. Dadurch reduziert sich der Anteil gebrochener Formkörper nach Entformung. Ohne Weichmacher liegt der Anteil einwandfrei entnommener

Formkörper bei den meisten Mischungen in der Regel bei etwa 85 %. Mit Weichmacherzusatz kann der Anteil an Entformungsbruch reduziert werden, so daß die Ausbeuten insgesamt meist auf 95 bis 100 % gesteigert werden können.

Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phtalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 400 g/mol bis 20.000 g/mol.

Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat.

#### Additive oder Hilfsstoffe e)

Die Mischung kann 0 bis 100 Gew.-% von in der pharmazeutisch üblichen Additiven oder Hilfsstoffe bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Hier sind z. B. Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen.

#### Pharmazeutischer Wirkstoff f)

Die Mischung kann 0 bis 100 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer Wirkstoffe bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Es sollen dabei solche pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt werden, die sich bei Verarbeitungstemperatur nicht zersetzen.

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Arzneistoffe (pharmazeutischer Wirkstoffe) sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.

2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.

3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.

4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder

5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Gebräuchliche Arzneistoffe sind Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

Erfindungsgemäß können alle Wirkstoffe eingesetzt werden, die die gewünschte therapeutische Wirkung im Sinne der obigen Definition erfüllen und eine ausreichende Stabilität sowie Penetrationsfähigkeit durch die Haut besitzen.

Wichtige Beispiele (Gruppen und Einzelsubstanzen) ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind folgende:

Analgetika,

Antiallergika, Antiarrhythmika

Antibiotika, Chemotherapeutika, Antidiabetika, Antidote,  
Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika,  
Antikoagulantia, Antimykotika, Antiphlogistika,  
Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer,  
Broncholytika/Antiasthmatica, Cholinergika, Corticoide (Interna),  
Dermatika, Diuretika, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und  
Transportproteine,  
Expectorantien, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel,  
Hormone und deren Hemmstoffe, Hypnotika/Sedativa, Kardiaka, Lipidsenker,  
Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren,  
Psychopharmaka, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe,  
Spasmolytika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vitamine,  
Wundbehandlungsmittel, Zytostatika.

Beispiele für zum Einfüllen in die Formkörper (Kapseln) oder auch für die  
Einarbeitung in die Formkörper geeignete Wirkstoffe sind: Ranitidin,  
Simvastatin, Enalapril, Fluoxetin, Amlodipin, Amoxicillin, Sertalin, Nifedipin,  
Ciprofloxacin, Acyclovir, Lovastatin, Epoetin, Paroxetin, Captopril, Nabumeton,  
Granisetron, Cimetidin, Ticarcillin, Triamteren, Hydrochlorothiazid, Verapamil,  
Paracetamol, Morphinderivate, Topotecan oder der pharmazeutisch  
verwendeten Salze.

#### Weitere Polymere oder Copolymere g)

Die Mischung kann 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder  
Copolymeren bezogen auf auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Zur Steuerung der Wirkstoffabgabe kann es im Einzelfall vorteilhaft sein,  
weitere Polymere zuzumischen. Der Anteil weiterer Polymere an der Mischung  
beträgt jedoch nicht mehr als 20 Gew.-%, bevorzugt höchstens 10 Gew.-%,  
insbesondere 0 - 5 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.



Beispiele für solche weiteren Polymere sind: Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, kationische (Meth)acrylat-Copolymere aus Methylmethacrylat und/oder Ethylacrylat und 2-Dimethylaminoethylmethacrylat (EUDRAGIT® E100), Carboxymethylcellulose-Salze, Hydroxypropylcellulose (HPMC), neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus Methylmethacrylat und Ethylacrylat (Trockensubstanz aus EUDRAGIT® NE 30 D), Copolymere aus Methylmethacrylat und Butylmethacrylat (PLASTOID® B) oder (Meth)acrylat Copolymere mit quaternären Ammoniumgruppen, Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid als Monomer enthaltend (EUDRAGIT® RL bzw. EUDRAGIT® RS).

#### Niedrigsiedende Bestandteile

Das an sich bekannte (Meth)acrylat-Copolymer weist in seiner Handelsform praktisch immer einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% auf. Übliche Gehalte dieser Bestandteile liegen im Bereich von 0,7 bis 2,0 Gew.-%. Bei den niedrigsiedenden Bestandteilen handelt es sich in der Hauptsache um Wasser, das aus der Luftfeuchtigkeit aufgenommen wird oder aus dem Herstellprozeß der Polymeren mit enthalten ist.

#### Verfahrensschritt B)

Entgasen der Mischung bei Temperaturen von mindestens 120 °C, bevorzugt mindestens 150 °C und höchstens 250 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-%, bevorzugt höchstens 0,2 Gew.-% , besonders bevorzugt höchstens 0,1 Gew.-% gesenkt wird. Dadurch kann vermieden werden, daß es während des Spritzgußvorganges in Verfahrensschritt c) zu einer unerwünschten plötzlichen Ausgasung kommt, die zu Blasenbildung oder einem Aufschäumen innerhalb des entstehenden Formkörpers führen würde, der dann unbrauchbar wäre.

Da die angeführten (Meth)acrylat-Copolymere entweder eine niedrige Glasktemperatur aufweisen und deshalb schon bei niedrigen Temperaturen verkleben können oder aber thermisch labil sind, können niedrigsiedende Bestandteile in der Regel nicht durch einfaches Trocknen bei erhöhter Temperatur entfernt werden.

Deshalb wird der Entgasungsschritt b) bevorzugt durch Extrusionstrocknung mittels eines Extruders mit Entgasungszone oder mittels einer Spritzgießanlage mit einem Spritzgießwerkzeug mit vorgeschalteter Entgasungsöffnung ausgeführt.

Zum effektiveren Betrieb der Entgasung kann auch die Installation einer vakuum erzeugenden Pumpe (z. B. Wasserstrahlpumpe) an der Entgasungsöffnung des Extruders oder der Spritzgießmaschine vorgenommen werden. Die damit erzeugbaren Unterdrücke führen zu einer weitgehenderen Entfernung der niedrigsiedenden Bestandteile, wie z.B. Feuchtigkeit aus der Schmelze. Dadurch erzeugbare Unterdrücke können von 800 mbar bis 10 mbar liegen.

Das durch Extrusionstrocknung in einem Extruder mit Entgasungszone erhaltene, entgaste Extrudat kann ohne weitere Verfahrensschritte zur Entfernung niedersiedender Bestandteile unmittelbar auf die Spritzgießmaschine gegeben und direkt zu Formkörpern verarbeitet werden.

Beim Entgasen auf einer Spritzgießanlage mit vorhandener Entgasungsöffnung im Spritzgießzylinder erfolgt die Entgasung vor dem Einpressen der Kunststoffschmelze in die Spritzgießform mittels der genannten Entgasungsöffnung im Spritzgießzylinder.

Verfahrensschritt C)

Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C, bevorzugt mindestens 12 °C, besonders bevorzugt mindestens 15 °C, insbesondere mindestens 25 °C oder sogar mindestens 35 °C unterhalb der Glas temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

Die thermoplastische Verarbeitung erfolgt in an sich bekannter Weise mittels einer Spritzgußmaschine bei Temperaturen im Bereich von 80 bis 220 °C, insbesondere zwischen 120 °C und 160°C und bei Drücken von 60 bis 400bar.

Die Formtemperatur liegt bei Glas temperaturen der eingesetzten (Meth)acrylat-Copolymeren in Bereich von z. B. 40°C bis 80°C entsprechend niedriger z. B. bei höchstens 30 oder höchstens 20 °C, so daß das Copolymer bereits nach kurzer Zeit nach dem Einspritzvorgang in der Form erstarrt und der fertige Formkörper entnommen bzw. entformt werden kann.

Die Formkörper können aus der Formhöh lung des Spritzgießwerkzeuges ohne Bruch entformt werden und weisen eine gleichmäßige, kompakte einwandfreie Oberfläche auf. Der Formkörper zeichnet sich durch mechanische Belastbarkeit bzw. Elastizität und Bruchfestigkeit aus.

Er weist insbesondere eine Schlagzähigkeit nach ISO 179 gemessen an Probekörpern von mindestens 5 KJ/m<sup>2</sup>, bevorzugt von mindestens 10 KJ/m<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von mindestens 15 KJ/m<sup>2</sup> auf.

Die Wärmeformbeständigkeit VST (A10), gemessen an Probekörpern nach ISO 306 liegt in etwa zwischen 30°C und 60°C.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Formkörper können z. B. die Form einer Kapsel, den Teil einer Kapsel, z. B. einer Kapselhälfte, oder einer Steckkapsel aufweisen, die als Behälter für einen pharmazeutischen Wirkstoff dient. Es können Wirkstoffe z. B. in Form von Pellets eingefüllt werden und hiernach die beiden Kapselteile durch Kleben, Verschweißen durch Laser, Ultraschall bzw. Mikrowellen oder mittels Schnappverbindung zusammengefügt werden.

Nach diesem Verfahren können erfindungsgemäß auch Kapseln aus unterschiedlichem Material (z.B. Gelatine, anhydrolysierte Stärke, HPMC oder andere Methacrylate) miteinander kombiniert werden. Der Formkörper kann somit auch Teil einer Dosiereinheit sein.

Auch andere Formen, wie Tabletten- oder Linsengeometrien sind möglich. Hierbei enthält der Compound, der für das Spritzgießen zum Einsatz kommt bereits den pharmazeutischen Wirkstoff. In der endgültigen Form liegt der Wirkstoff möglichst gleichmäßig verteilt in kristalliner (Solid Dispersion) oder gelöster Form (Solid Solution) vor.

## BEISPIELE

### Beispiel 1: Darmsaftlöslicher Formkörper

In einen 30l Mischbehälter aus Edelstahl werden 10kg eines (Meth)acrylat Copolymers in Granulatform, bestehend aus Methylmethacrylat, Methylacrylat und Methacrylsäure in Verhältnis 25 : 65 : 10, gegeben und 12,5g Stearylalkohol (0.25 Gew-%) zugewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5min gemischt. Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Leistritz LMS 30.34 gegeben um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen.

Die eingestellte Schmelzetemperatur betrug 180°C bei einer Schneckendrehzahl von 120U/min.

Nach einer Länge von 50% der Gesamtlänge des Doppelschneckenextruders ist in der Zylinderwandung eine Öffnung eingebracht, über die mittels einer Membranpumpe Triethylcitrat in einer Menge von 1% bezogen auf die Polymermenge zugepumpt wird. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung ist im Schneckenzyylinder eine Entgasungsöffnung eingebracht, die eine Öffnung zur Umgebung aufweist. Es kann beobachtet werden, dass aus der Entgasungszone Dampf austritt. Mittels einer Düse wurden vier Stränge aus dem Extruder abgeformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An erhaltenen Granulat wurde der Feuchtegehalt nach K. Fischer mit 0,08% ermittelt. Eine Überprüfung des nicht extrudierten Ausgangsgranulats ergab einen Wassergehalt von 1,2%.

Spritzgießverarbeitung des erhaltenen Granulats:

Die so erhaltene, entgaste und granuliert Mischung wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Allrounder 250-125, Fa. Arburg) gegeben und zu Kapseln spritzgegossen.

Verwendet wurde ein Vierfach - Spritzgießwerkzeug mit Kaltkanal-Angußsystem. Die Kapseln haben eine Länge von 16mm, einen mittleren Außendurchmesser von 6,8mm, der sich zum geschlossenen Ende hin auf 4mm verjüngt und eine Wandstärke von 0,6mm.

An der Spritzgießmaschine wurden folgende Temperaturen eingestellt:

Zone 1 (Einzugszone): 70 °C, Zone 2: 160°C Zone 3: 160°C Zone 4: 160°C  
Zone 5 (Düse): 130°C

Einspritzdruck 60 bar, Nachdruck: 50 bar, Staudruck 3bar

Werkzeugtemperatur: 17°C

Nach dem Einspritzen der Schmelze und einer Nachdruckzeit von 6s wurde nach einer Kühlzeit von 18s das Werkzeug geöffnet und die Kapseln entformt. Die Formteile konnten ohne Bruch aus dem Spritzgießwerkzeug entformt werden. Es wurden transparente Kapseln erhalten die mechanisch stabil sind und für weitere Tests herangezogen werden können.

Nach dem Spritzgießen von 300 Schuß wurde der Zyklus unterbrochen um die Werkzeugoberfläche zu begutachten. Es konnte kein Belag festgestellt werden. Die polierte Werkzeugoberfläche ist metallisch blank und hochglänzend.

Beispiel 2: (Vergleichsbeispiel)

Ein Mischung wurde gemäß dem Beispiel der EP 0 704 207 A2 hergestellt. Statt den dort beschriebenen Copolymeren wurde ein (Meth)acrylat Copolymer in Granulatform, bestehend aus Methylmethacrylat, Methylacrylat und Methacrylsäure in Verhältnis 25 : 65 : 10 eingesetzt und gemäß EP 0 704 207 A2 mit 6 Gew-% Glycerolmonostearat vermischt.

Dazu wurden über eine gravimetrische Dosiereinrichtung in die Einzugszone des Doppelschneckenextruders 10 kg des (Meth)acrylat-Copolymeren und 600g Glycerolmonostearat kontinuierlich in die Einzugszone des Doppelschneckenextruders zudosiert.

Mit einer Schneckendrehzahl von 120U/min und einer Schmelzetemperatur von 160°C wurde die Komponenten im Extruder homogen in die Schmelze eingemischt.

Das Granulat wurde wie in Beispiel 1 auf die Spritzgußmaschine gegeben und unter Beibehaltung der Parametereinstellung verarbeitet.

Nach 14 Spritzgießzyklen konnten Mattstellen auf den Oberflächen der hergestellten Kapseln festgestellt werden. Der Spritzgießzyklus wurde unterbrochen und das Spritzgießwerkzeug inspiziert. Auf den hochglanzpolierten Oberflächen der Werkzeugeinsätze konnte Belag festgestellt werden. Der Belag wurde mittels acetongetränkter Watte abgewischt und analysiert. Es konnte Glycerolmonostearat nachgewiesen werden.

Beispiel 3: (Vergleichsbeispiel)

Es wurde gemäß Beispiel 1 eine Mischung (Compound) auf dem Doppelschneckenextruder hergestellt, wobei die Entgasungsöffnung am Ende des Extruders verschlossen war.

Am erhaltenen Granulat wurde der Feuchtegehalt nach K. Fischer mit 1,2% Wasser ermittelt.

Das erhaltene Granulat wurde wie in Beispiel 1 beschrieben auf die Spritzgußmaschine gegeben und verarbeitet. Die erhaltenen Kapseln zeigten Oberflächenfehler, wie Schlieren, Riefen und Unebenheiten auf und entsprechen nicht den gestellten Anforderungen.



## PATENTANSPRÜCHE

### 1. Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß

mit den Verfahrensschritten

#### A) Aufschmelzen einer Mischung aus

a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das

b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält

und gegebenenfalls

c) 0 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels

d) 0 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers

e) 0 bis 100 Gew.-% Additive oder Hilfsstoffe

f) 0 bis 100 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs

g) 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren

in der Mischung enthalten sein können, wobei sich die Mengenangaben der Komponenten b) bis g) auf das (Meth)acrylat-Copolymere a) beziehen und

die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

B) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird

C) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glas temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Entgasungsschritt b) durch Extrusionstrocknung mittels eines Extruders mit Entgasungszone oder mittels einer Spritzgießanlage mit einer, dem Spritzgießwerkzeug vorgeschalteten Entgasungsöffnung im Spritzgießzylinder erfolgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, das (Meth)acrylat-Copolymere als (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest 1 bis 50 Gew.-% Methacrylsäure enthält.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung 0,5 bis 25 Gew.-% Weichmacher enthält.

5. Spritzgegossener Formkörper herstellbar in einem Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4
6. Formkörper nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Schlagzähigkeit nach ISO 179 von mindestens 5 KJ/m<sup>2</sup> aufweist.
7. Formkörper nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Kapsel, den Teil einer Kapsel oder den Teil einer Dosiereinheit handelt.
8. Formkörper nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß er einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält.
9. Verwendung eines Formkörpers nach einem oder mehreren der Ansprüche 5 bis 8 als Behältnis oder als Träger für einen pharmazeutischen Wirkstoff.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Juni 2001 (21.06.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/43935 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **B29C 45/00**,  
B29B 7/84, A61K 9/28, A61J 3/07 // B29K 33:00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12467

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Dezember 2000 (09.12.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 61 334.6 17. Dezember 1999 (17.12.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **RÖHM GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Kirschenallee,  
64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PETEREIT, Hans-Ulrich** [DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt (DE). **BECKERT, Thomas** [DE/DE]; Carlo-Mierendorff-Strasse 36, 64297 Darmstadt (DE). **ASSMUS, Manfred** [DE/DE]; Erbsengasse 9, 64404 Bickenbach

(DE). **HÖSS, Werner** [DE/DE]; Hohebergstrasse 43, 63150 Heusenstamm (DE). **FUCHS, Wolfgang** [DE/DE]; Hauptstrasse 20, 64665 Alsbach (DE). **SCHIKOWSKY, Hartmut** [DE/DE]; Karlstrasse 1, 64285 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts: 18. April 2002

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: INJECTION MOLDING METHOD FOR NEUTRAL AND ACIDIC-GROUP CONTAINING (METH)ACRYLATE COPOLYMERS

(54) Bezeichnung: SPRITZGUSSVERFAHREN FÜR NEUTRALE UND SÄUREGRUPPENHALTIGE (METH)ACRYLAT-COPOLYMERE

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing molded bodies by injection molding that comprises the following steps: A) melting a mixture from a) a (meth)acrylate copolymer that is composed of 40 to 100 % by weight of radically polymerized C<sub>1</sub>- to C<sub>4</sub> alkyl esters of the acrylic or methacrylic acid and 0 to 60 % by weight of (meth)acrylate monomers with an anionic moiety in the alkyl group. Said (meth)acrylate copolymer contains b) 0.1 to 3 % by weight of a parting compound. The mixture has a content in low-boiling components with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120 °C of more than 0.5 % by weight before the mixture is molten. The inventive method further comprises the steps B) degassing the mixture in the thermoplastic state at temperatures of at least 120 °C, thereby reducing the content in low-boiling components with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120 °C to not less than 0.5 % by weight, and C) injecting the molten and degassed mixture into the mold cavity of an injection-molding tool, said mold cavity having a temperature that is at least 10 °C below the glass transition temperature of the (meth)acrylate copolymer. The molten mixture is then cooled and the molded body obtained is removed from the mold.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß mit den Verfahrensschritten: A) Aufschmelzen einer Mischung aus: a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120 °C von über 0,5 Gew.-% aufweist, B) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120 °C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird C) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasen Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glas-temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzmischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

WO 01/43935 A3



*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al Application No

PCT/EP 00/12467

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B29C45/00 B29B7/84 A61K9/28 A61J3/07 //B29K33:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B29B B29C A61K A61J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 704 207 A (ROEHM GMBH) 3 April 1996 (1996-04-03) cited in the application claims 1,10,11; examples 1-5 ---	1-9
Y	EP 0 316 760 A (BELLAND AG) 24 May 1989 (1989-05-24) column 9, line 44 -column 10, line 18; example 1 ---	1-9
A	US 4 738 817 A (WITTEW FRITZ ET AL) 19 April 1988 (1988-04-19) claim 1; figure 118A; examples 29-31 ---	1-9
A	US 5 531 736 A (DONG LIANG C ET AL) 2 July 1996 (1996-07-02) example 2 ---	1
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### ° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 2001

Date of mailing of the international search report

09. 07. 2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5918 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Nieuwenhuize, O

# INT' 'NATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 00/12467

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 46 432 A (NISSEI PLASTICS IND CO) 15 May 1997 (1997-05-15) page 1; figure 1 ---	2
A	EP 0 364 060 A (SPIREX CORP) 18 April 1990 (1990-04-18) page 4, paragraph 1 -----	1



Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/12467

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/12467

IPK 7 : B29C 45/00, B29B 7/84, A61K 9/28, A61J 3/07, .. B29K 33/00

IPK 7 : B29C 45/00, B29B 7/84, A61K 9/28, A61J 3/07, .. B29K 33/00

Nacht der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 : B29B, B29C, A61K, A61J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  
WPI Data, PAJ, EPO-Internal

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bet. Anspruch Nr.
------------	--	-------------------

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bet. Anspruch Nr.
------------	--	-------------------

Y	EP 0 704 207 A (ROEHM GMBH) 3.April 1996 (03.04.96) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 10, 11; Beispiele 1-5
---	---

1-9

Y	EP 0 316 760 A (BELLAND AG) 24. Mai 1989 (24.05.89) Spalte 9, Zeile 44- Spalte 10, Zeile 18: Beispiel 1
---	--

1-9

A US 4 738 817 A (WITTEWERT FRITZ ET AL)  
19. April 1988 (19.04.88)  
Anspruch 1; Figur 118A; Beispiele 29-31

1-9

A	US 5 531 736 A (DONG LIANG C ET AL) 2. Juli 1996 (02.07.96) Beispiel 2
---	--

—, —, —, —

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

“A” Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"I" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

„1.“ Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

“(O)” Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

“P” Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist.

\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angehen ist

“X” Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

“Y” Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  
**12. April 2001 (12.04.01)**

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  
09. Juli 2001 (09.07.01)

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
Telefaxnr.

Bevollmächtigter Bediensteter  
Telefonnr.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBRICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/12467

C. (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bet. Anspruch Nr.
A	DE 196 46 432 A (NISSEI PLASTICS IND CO) 15. Mai 1997 (15.05.97) Seite 1; Figur 1	2
A	EP 0 364 060 A (SPIREX CORP) 18. April 1990 (18.04.90) Seite 4, Abschnitt 1	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/12467

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0704207	A	03-04-1996	DE 9414065 U	03-11-1994
			CZ 9502235 A	13-03-1996
			HU 75239 A	28-05-1997
			JP 8073378 A	19-03-1996
			SK 106295 A	08-01-1997
			US 5705189 A	06-01-1998
EP 0316760	A	24-05-1989	DE 3738976 A	24-05-1989
			AU 2566688 A	18-05-1989
			JP 1160614 A	23-06-1989
			ZA 8808518 A	26-07-1989
US 4738817	A	19-04-1988	US 4498080 A	05-02-1985
			US 4655840 A	07-04-1987
			CH 664938 A	15-04-1988
			DE 3438235 A	30-05-1985
			FR 2555972 A	07-06-1985
			GB 2148235 A,B	30-05-1985
			IT 1178161 B	09-09-1987
			JP 5061942 B	07-09-1993
			US 4738724 A	19-04-1988
			BE 900950 A	30-04-1985
			CH 661878 A	31-08-1987
			DE 3438656 A	23-05-1985
			FR 2554418 A	10-05-1985
			GB 2148841 A,B	05-06-1985
			IT 1178193 B	09-09-1987
			JP 1947556 C	10-07-1995
			JP 6073539 B	21-09-1994
			JP 60132562 A	15-07-1985
US 5531736	A	02-07-1996	US 5443459 A	22-08-1995
			US 5312388 A	17-05-1994
			US 5417682 A	23-05-1995
			US 5938654 A	17-08-1999
			AT 112159 T	15-10-1994
			AU 653793 B	13-10-1994
			AU 1339492 A	07-09-1992
			CA 2098992 A	31-07-1992
			DE 69200476 D	03-11-1994
			DE 69200476 T	02-02-1995
			DK 569534 T	10-04-1995
			EP 0569534 A	18-11-1993
			ES 2065178 T	01-02-1995
			FI 933397 A	29-07-1993
			IE 920234 A	29-07-1992
			JP 6505263 T	16-06-1994
			KR 183058 B	01-05-1999
			MX 9200331 A	01-10-1992
			NZ 241413 A	22-12-1994
			PT 100054 A	29-04-1994
			WO 9213521 A	20-08-1992
			ZA 9200543 A	28-10-1992
DE 19646432	A	15-05-1997	JP 9131776 A	20-05-1997
			JP 9131777 A	20-05-1997
			US 6187229 B	13-02-2001

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/EP 00/12467

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0364060	A	18-04-1990	US 4944906 A	31-07-1990
			AU 627506 B	27-08-1992
			AU 4279189 A	26-04-1990
			CA 2000412 A	11-04-1990
			DE 68917673 D	29-09-1994
			DE 68917673 T	15-12-1994
			JP 2171225 A	02-07-1990
-----				

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**  
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12467

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0704207 A	03-04-1996	DE 9414065 U	03-11-1994
		CZ 9502235 A	13-03-1996
		HU 75239 A	28-05-1997
		JP 8073378 A	19-03-1996
		SK 106295 A	08-01-1997
		US 5705189 A	06-01-1998
EP 0316760 A	24-05-1989	DE 3738976 A	24-05-1989
		AU 2566688 A	18-05-1989
		JP 1160614 A	23-06-1989
		ZA 3808518 A	26-07-1989
US 4738817 A	19-04-1988	US 4498080 A	05-02-1985
		US 4655840 A	07-04-1987
		CH 664938 A	15-04-1988
		DE 3438235 A	30-05-1985
		FR 2555972 A	07-06-1985
		GB 2148235 A,B	30-05-1985
		IT 1178161 B	09-09-1987
		JP 5061942 B	07-09-1993
		US 4738724 A	19-04-1988
		BE 900950 A	30-04-1985
		CH 661878 A	31-08-1987
		DE 3438656 A	23-05-1985
		FR 2554418 A	10-05-1985
		GB 2148841 A,B	05-06-1985
		IT 1178193 B	09-09-1987
		JP 1947556 C	10-07-1995
		JP 6073539 B	21-09-1994
		JP 60132562 A	15-07-1985
US 5531736 A	02-07-1996	US 5443459 A	22-08-1995
		US 5312388 A	17-05-1994
		US 5417682 A	23-05-1995
		US 5938654 A	17-08-1999
		AT 112159 T	15-10-1994
		AU 653793 B	13-10-1994
		AU 1339492 A	07-09-1992
		CA 2098992 A	31-07-1992
		DE 69200476 D	03-11-1994
		DE 69200476 T	02-02-1995
		DK 569534 T	10-04-1995
		EP 0569534 A	18-11-1993
		ES 2065178 T	01-02-1995
		FI 933397 A	29-07-1993
		IE 920234 A	29-07-1992
		JP 6505263 T	16-06-1994
		KR 183058 B	01-05-1999
		MX 9200331 A	01-10-1992
		NZ 241413 A	22-12-1994
		PT 100054 A	29-04-1994
		WO 9213521 A	20-08-1992
		ZA 9200543 A	28-10-1992
DE 19646432 A	15-05-1997	JP 9131776 A	20-05-1997
		JP 9131777 A	20-05-1997
		US 6187229 B	13-02-2001

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**  
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/12467

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0364060 A	18-04-1990	US 4944906 A	31-07-1990
		AU 627506 B	27-08-1992
		AU 4279189 A	26-04-1990
		CA 2000412 A	11-04-1990
		DE 68917673 D	29-09-1994
		DE 68917673 T	15-12-1994
		JP 2171225 A	02-07-1990
-----			